GLIOAMELE DE GRAD ÎNALT

www.neurochirurgie4.ro

Prof. Dr. M. GORGAN

Curs rezidenți ianuarie 2010

INTRODUCERE

- Includ:
  - Astrocitomul anaplazic (AA)
  - Glioblastomul multiform (GBM)
  - Oligodendrogliomul anaplazic (AO)
  - Gliosarcomul

ASTROCITOMUL ANAPLAZIC (WHO GRAD III)

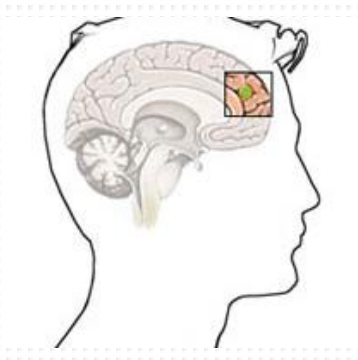
DATE GENERALE

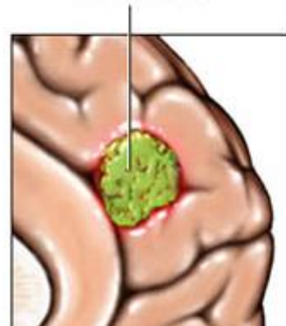
- Reprezintă 10 – 25% din tumorile gliale
- Incidență: 40 – 50 ani
- M:F=1,8:1
- Media supraviețuirii: 2,5 – 3 ani



FACTORI DE PROGNOSTIC FAVORABIL

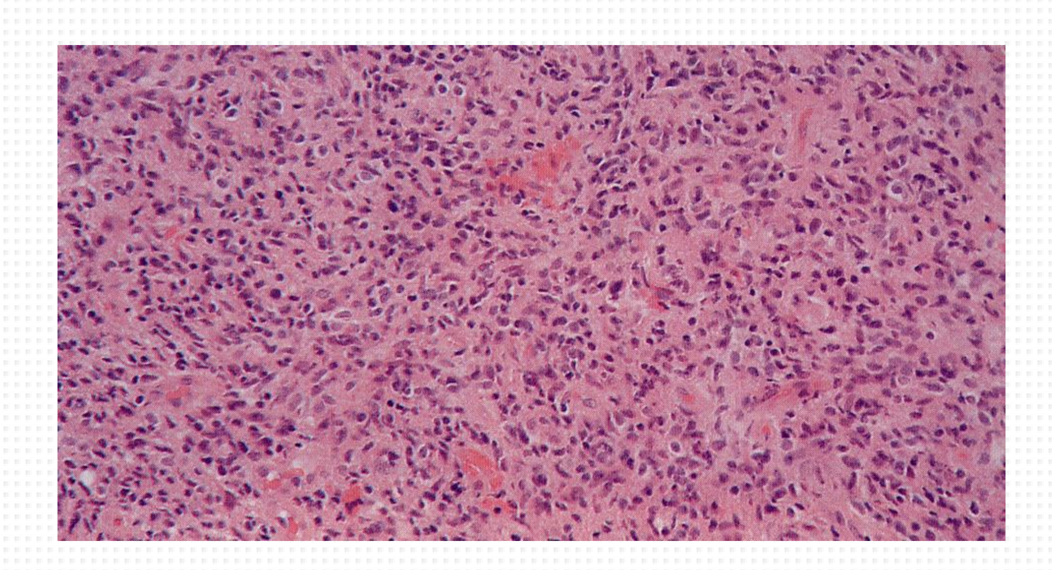
- Vârsta <50 ani
- Scor Karnofsky >70
- Rata de proliferare (Ki-67) 5%
- Absența contrastului pe CT
- Prezența componentei oligodendrogliale



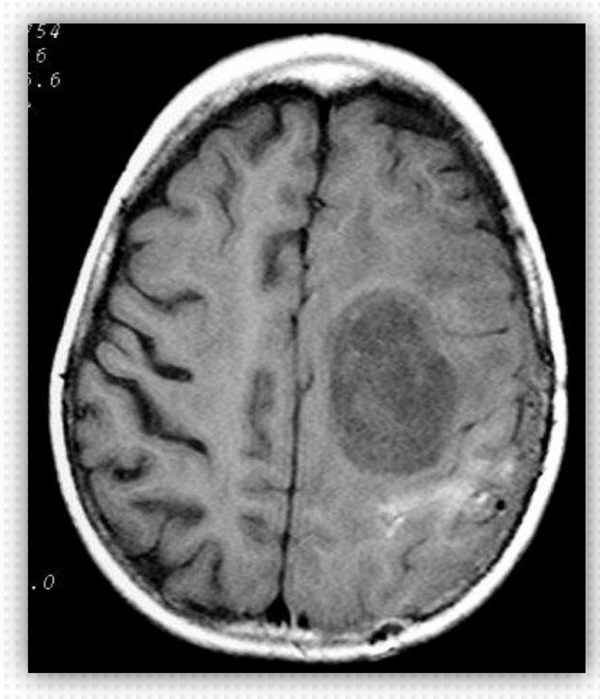


HISTOPATOLOGIE

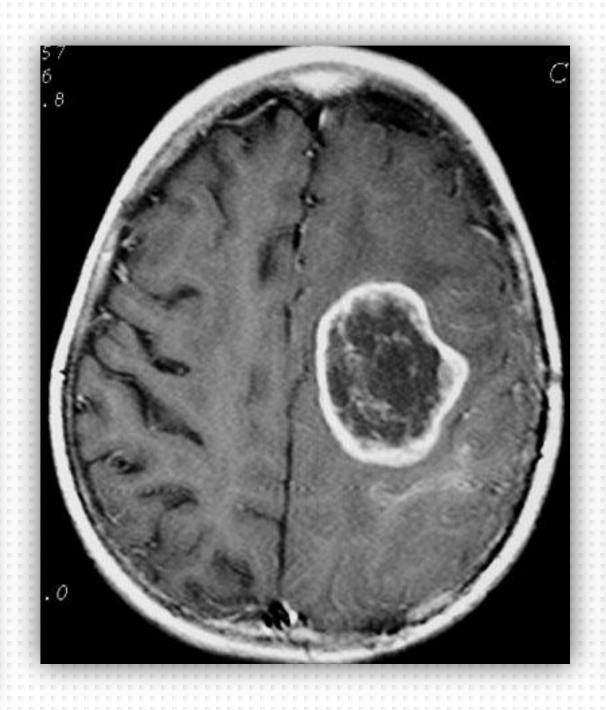
- Comparativ cu astrocitomul grad II prezintă:
  - celularitate crescută,
  - atipii celulare şi
  - activitate mitotică crescută



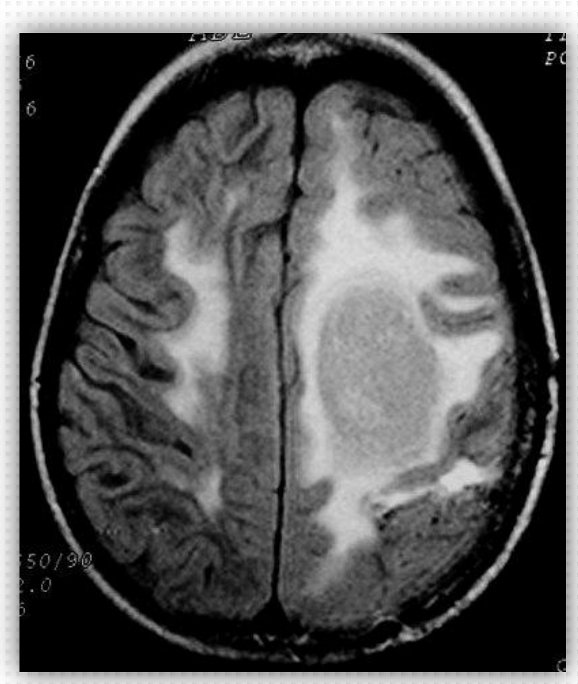
RMN CEREBRAL



T1



T1 + K

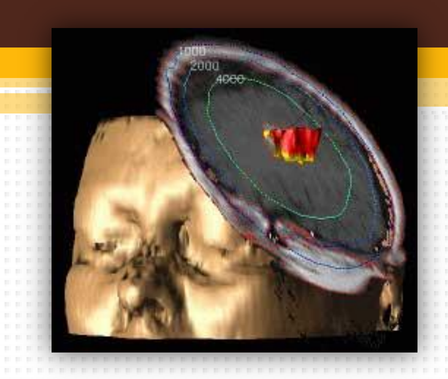


T2



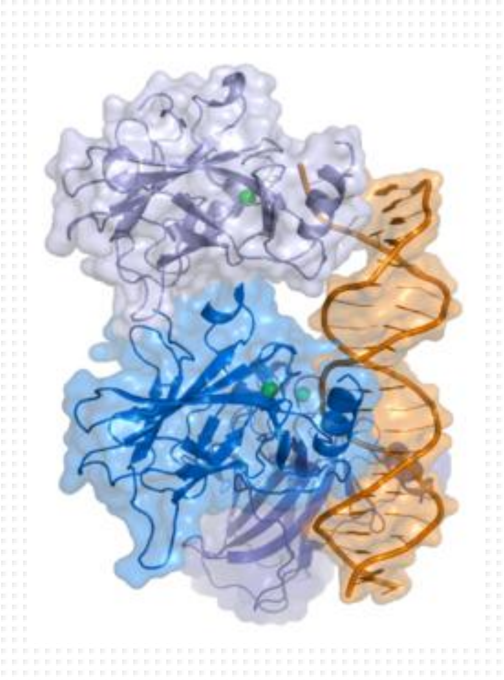
GLIOBLASTOMUL MULTIFORM (GBM)

DATE GENERALE



- Cea mai frecventă tumoră cerebrală (10 – 15% din toate tumorile cerebrale şi 50 – 60% din tumorile gliale)
- Apare la orice vârstă, dar incidența maximă este între 65 – 74 ani
- Incidență crescută în America de Nord
- GBM infratentorial este rar întâlnit şi apare de obicei prin diseminarea subarahnoidiană a unui GBM supratentorial
- ***GBM primar:*** GBM de novo
- ***GBM secundar:*** prin malignizarea unui astrocitom

FACTORI DE RISC

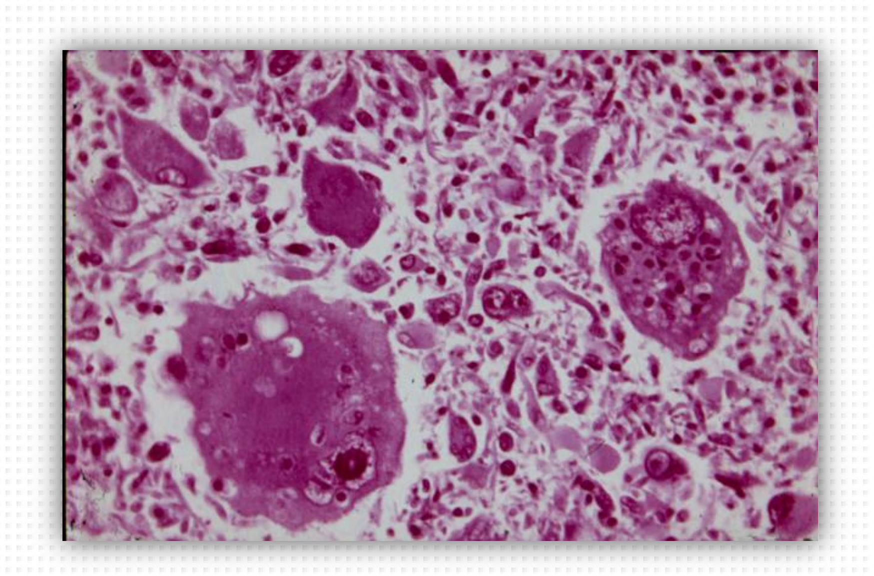


- Sindromul Li-Fraumeni
- Neurofibromatoza
- Astm
- Boli autoimune
- Expunerea la pesticide, cauciuc sintetic, formaldehide
- Radiații ionizante

HISTOPATOLOGIE



- Microscopic:
  - Pleomorfism nuclear
  - Activitate mitotică crescută
  - Arii de necroză
  - Hiperplazie endotelială
- Prezența a 3 din cele 4 caracteristici stabileşte diagnosticul de GBM



SIMPTOMATOLOGIE



- Semne de HIC:
  - Cefalee
  - Vărsături
  - Tulburări vizuale
  - Edem papilar
  - Pareze de nervi cranieni
- Alterarea stării de conştienţă
- Epilepsie
- Deficite motorii

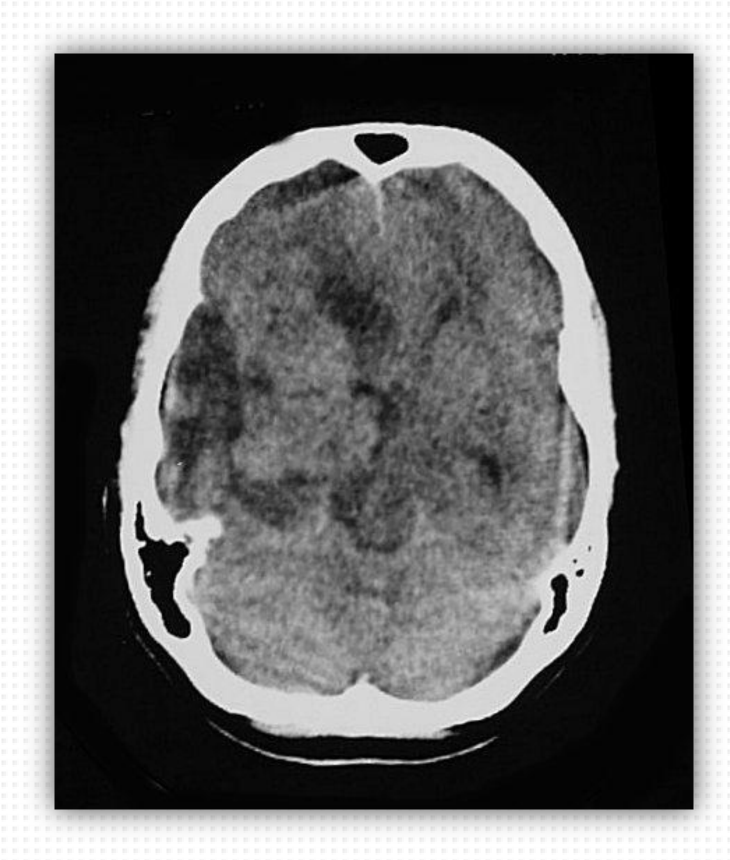
NEUROINVESTIGAȚII

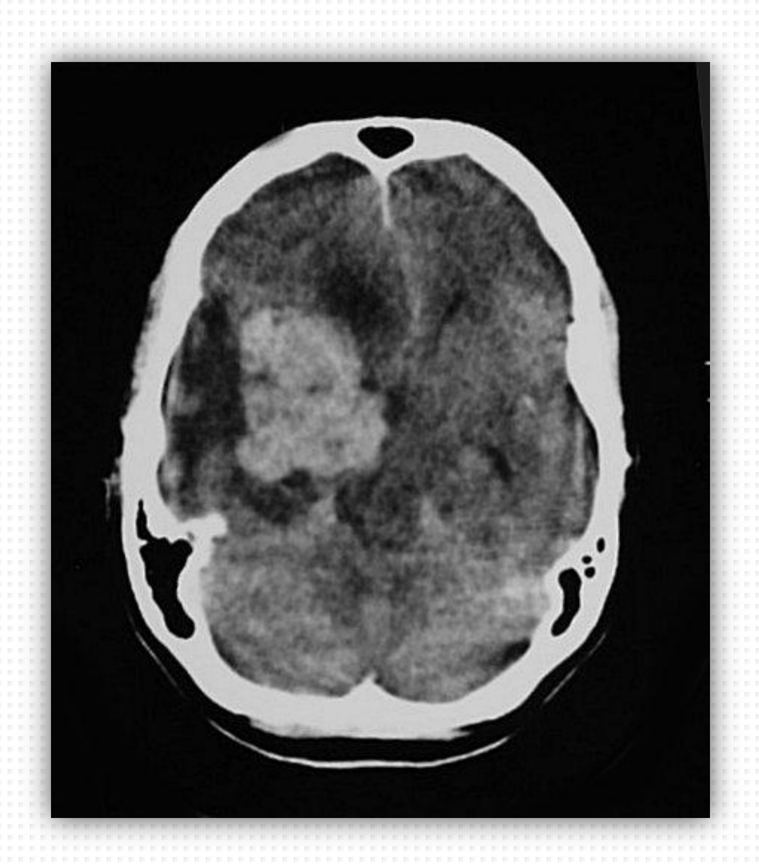


- Tipic localizat în substanța albă
- Gradarea glioamelor pe CT şi RMN este imprecisă (nu se aplică pacienților pediatrici)
- Natura malignă a tumorii este reflectată de metabolismul tumorii evidențiat de spectroscopia RMN, care arată diferența dintre "low grade" şi "high grade" glioma

Grad Kernohan	Aspect radiologic	
I	CT: hipodens RMN: semnal anormal	Fără efect de masă
II	CT: hipodens RMN: semnal anormal	Efect de masă fără priză de contrast
III	Priză de contrast	
IV	Necroză	

CT CEREBRAL







Nativ

Contrast

RMN CEREBRAL



T1



T1+ K



T2

Glioblastom temporo-insular drept

RMN CEREBRAL

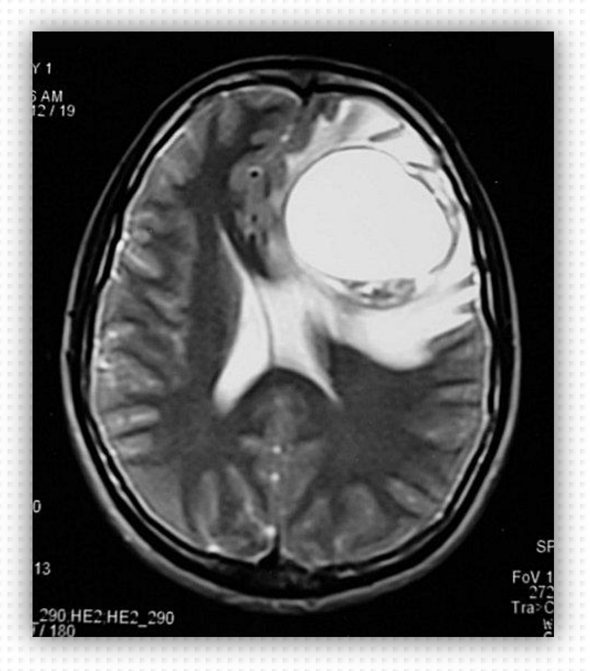
Glioblastom chistic frontal stâng



T1



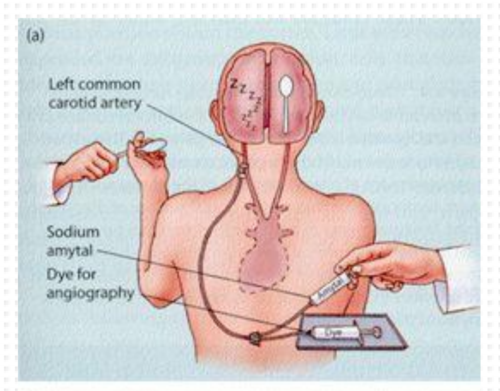
T1 +K

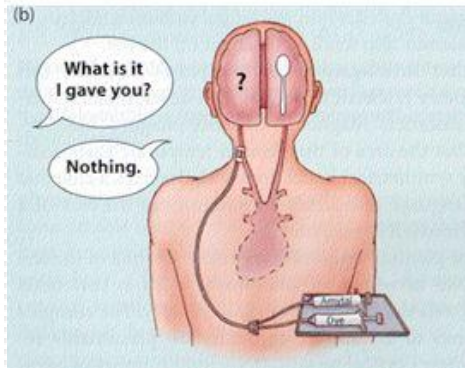


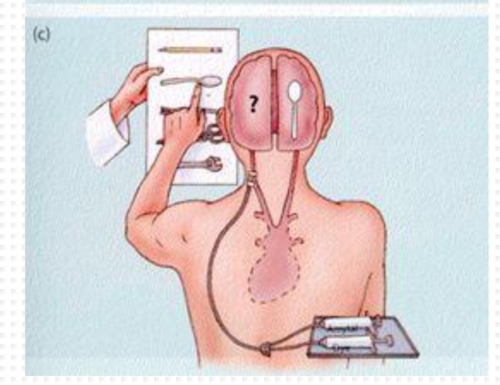
T2

TESTUL WADA

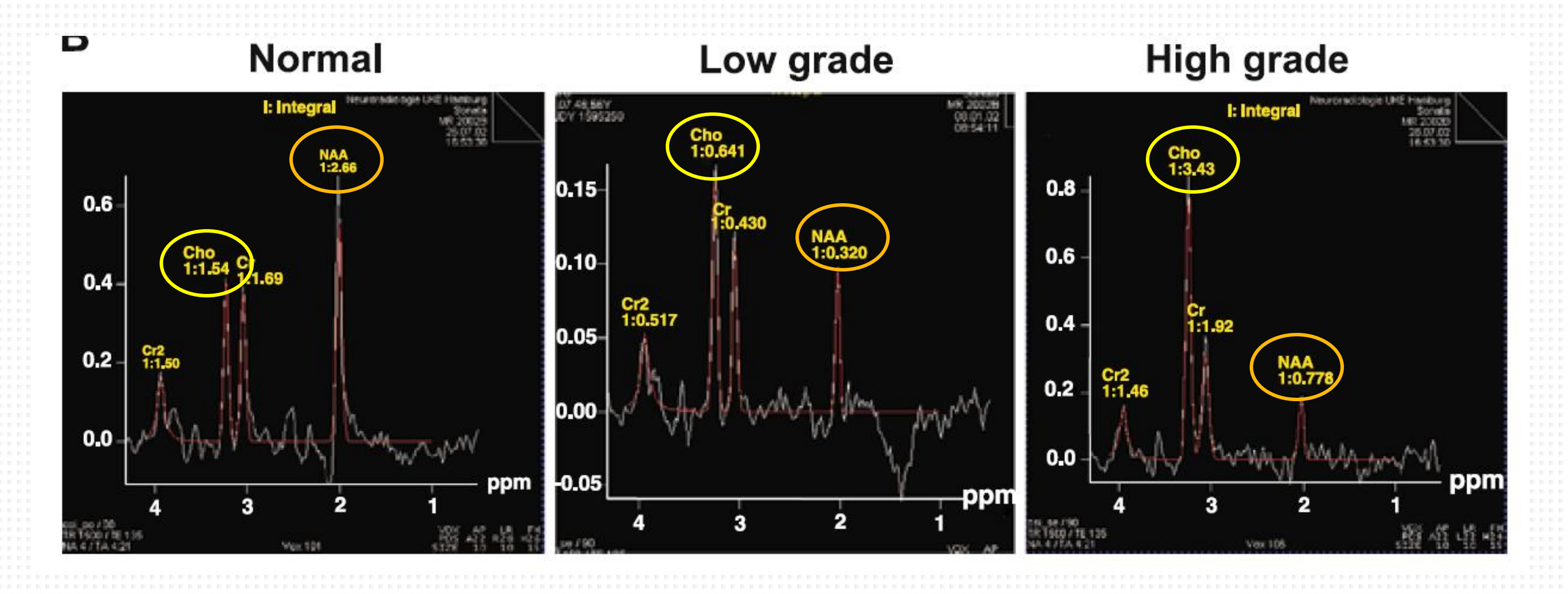
- Metodă invazivă prin care se stabileşte emisferul dominant pentru vorbire şi memorie
- Necesar pentru pacienții care prezintă o leziune de lob temporal (pe emisferul dominant)
- Nu oferă date anatomice de localizare a ariilor critice (spre deosebire de RMN funcțional)







SPECTROSCOPIE RMN



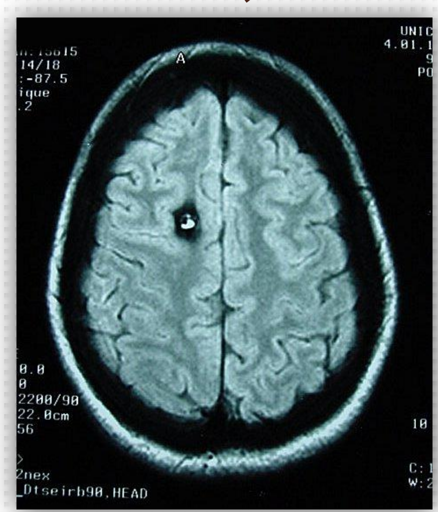
N-acetyl aspartate: indicator pentru integritatea neuronală
Cholin: indicator pentru creşterea turnoverului membranar

DISEMINARE

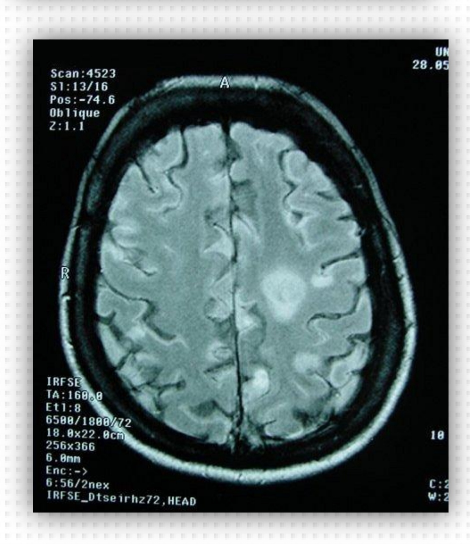
- Prin substanța albă:
  - Corpul calos (CC):
    - Genunchiul sau corpul CC → afectarea bilaterală a lobilor frontali (gliom “în fluture”)
    - Spleniumul CC → afectare bilaterală a lobilor parietali
  - Pedunculi cerebrali → afectarea trunchiului cerebral
  - Capsula internă
  - Fasciculul uncinat → diseminare simultană în lobul frontal şi temporal
  - Interthalamic adhesion → gliom talamic bilateral
- Prin LCR (10-25%)
- Sistemic (rar)

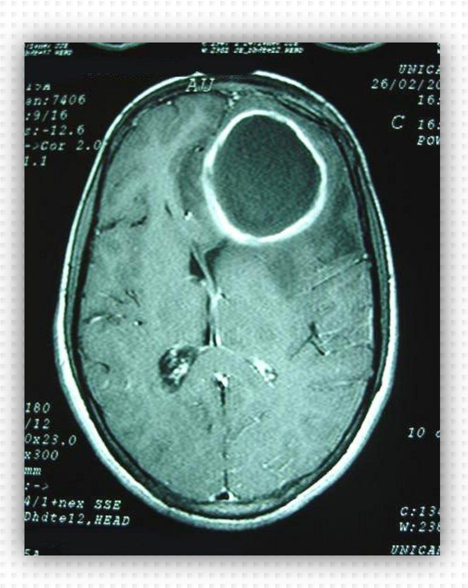
DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

- Astrocitom anaplazic
- Cavernom cerebral
- Limfom
- Metastază cerebrală
- Abces cerebral
- Oligodendrogliom
- Toxoplasmoză
- Necroză de iradiere









OLIGODENDROGLIOMUL ANAPLAZIC

DATE GENERALE

- Tumoră cerebrală focală sau difuz infiltrativă cu caractere maligne, cu un prognostiv nefavorabil (WHO).
- ½ din oligodendroglioame sunt anaplazice (WHO III)
- Incidență maximă: între 45 – 50 ani
- Localizare:
  - Emisfere cerebrale
  - Afectează cortexul cerebral
  - Predominant în lobul frontal
  - Rar localizat în cerebel, punte, MS.
- Histologic: necroză, atipii celulare, celularitate crescută

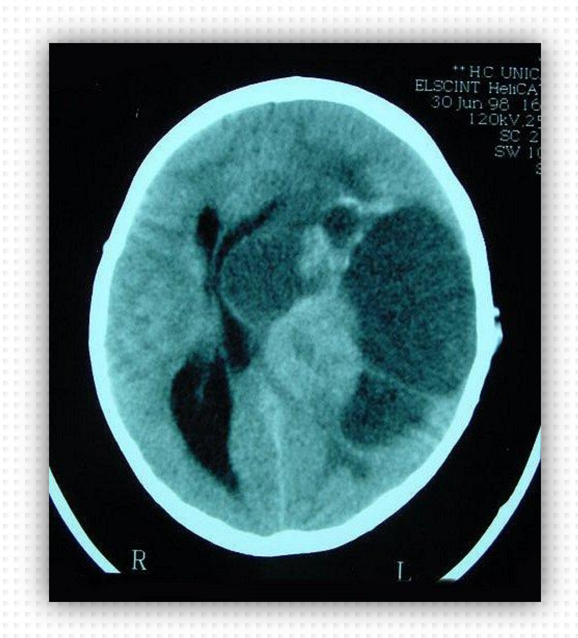
SIMPTOMATOLOGIE

- crize comiţiale (50 – 80% din cazuri)
- Cefalee
- Tulburări de conştienţă
- Vertij

- Sunt nespecifice şi depind de localizare

NEUROIMAGISTICĂ

- CT CEREBRAL:
  - 40% calcificări (nu sunt specifice pentru oligodendrogliom)
  - Infiltrarea sau diseminarea prin spațiul subarahnoidian este caracterisitică dar nu specifică
  - Chiste (16%)
  - 20% hemoragie intratumorală



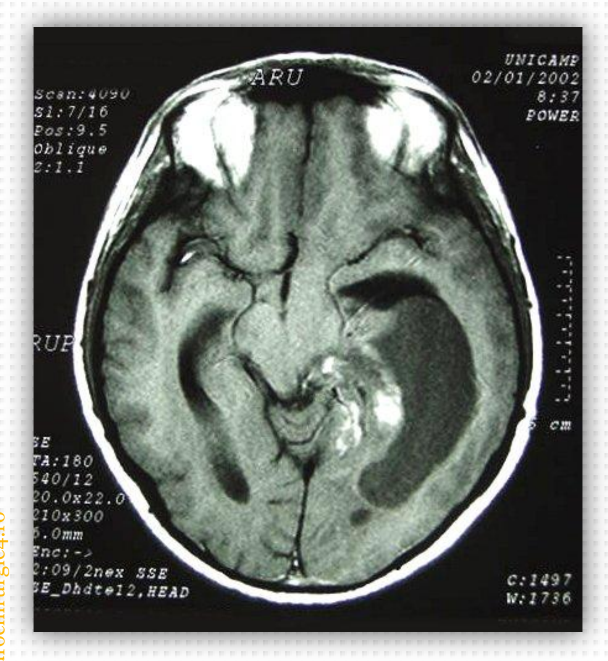


DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL ÎNTRE OLIGODENDROGLIOMUL “LOW GRADE” ȘI “HIGH GRADE”

CARACTERISTICI	LOW GRADE	HIGH GRADE
Efect de masă (CT sau RMN)	Absent	Prezent
Proliferare endotelială la examenul histopatologic	Absent	Prezent
Pleomorfism	Absent	Prezent
Proliferare tumorală MIB1↑	Absent	Prezent
Componentă astrocitară	Absent	prezent

NEUROIMAGISTICĂ

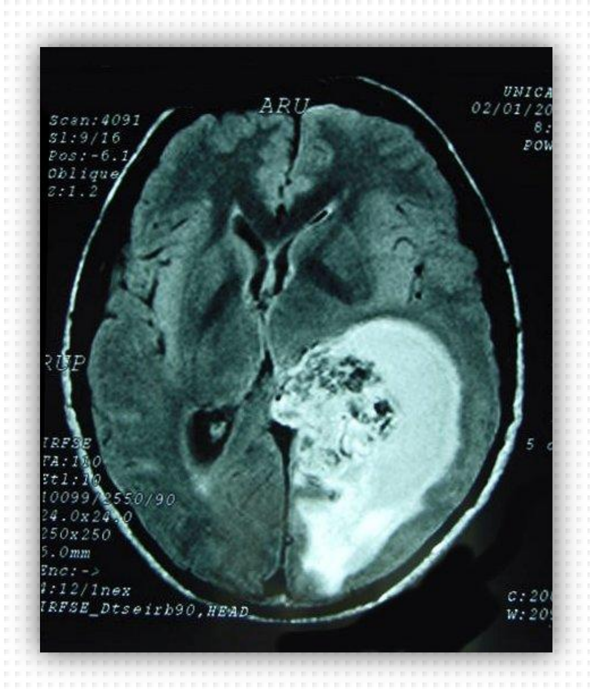
- RMN cerebral



T1



T1+ K



T2

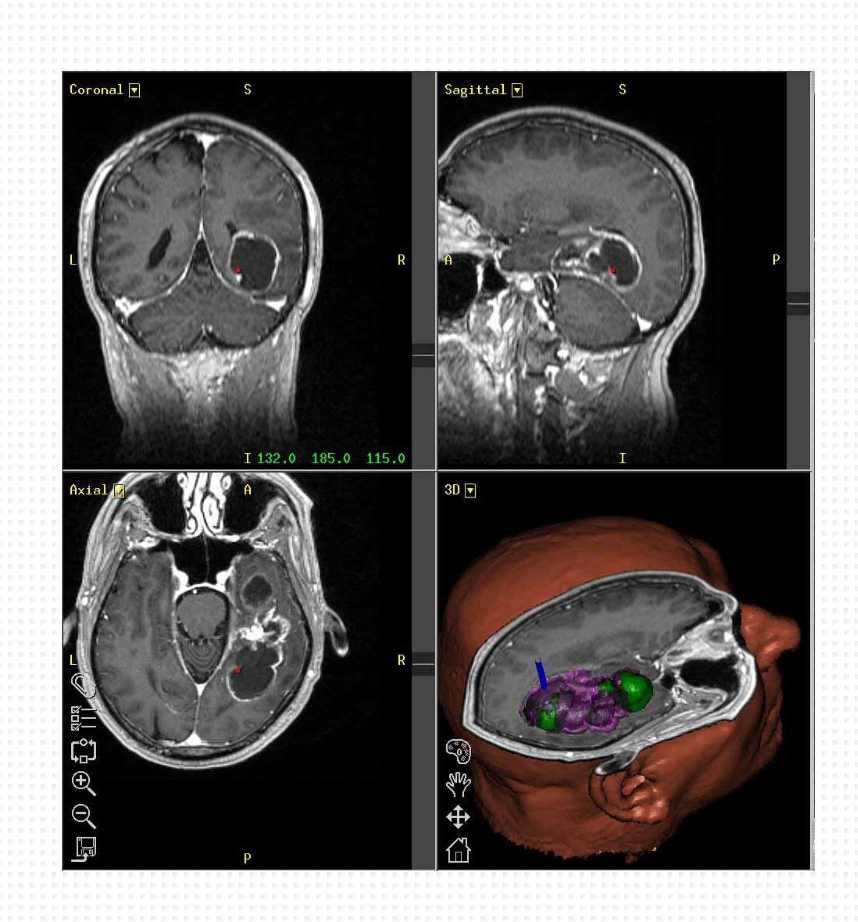
GLIOSARCOMUL

DATE GENERALE

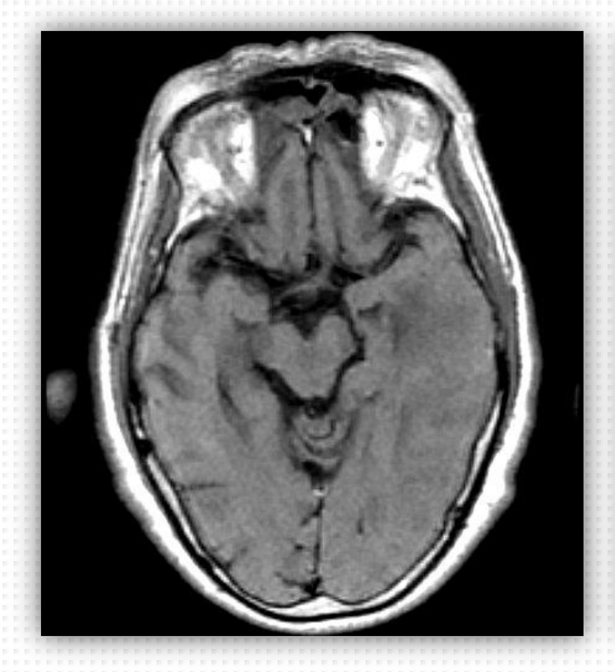
- Reprezintă cca 1,8-2,4% din glioblastoame
- Afectează adulții în decadele 5 – 7 de viață
- Majoritatea gliosarcoamelor sunt de “novo”
- Gliosarcoamele secundare rezultă după un GBM recidivat rezecat sau iradiat
- Generează metastaze mai frecvent decât GBM
- Rată de supraviețuire la fel de scăzută ca şi la GBM

CRITERII PENTRU TUMORI INDUSE PRIN IRADIERE

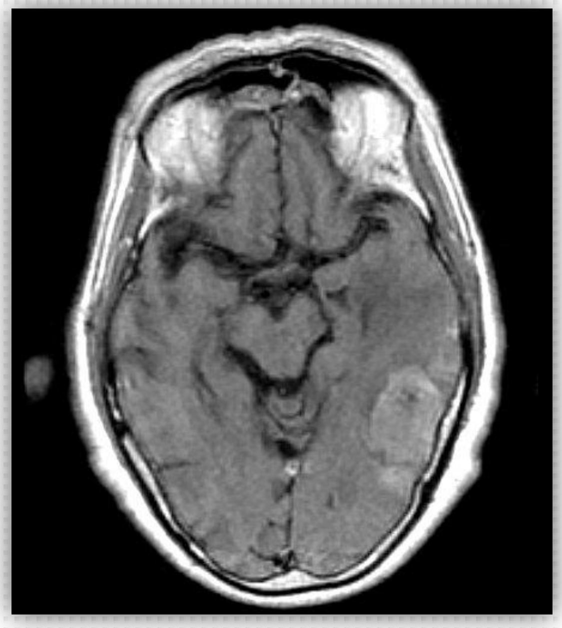
- Tumora apare într-o zonă iradiată
- Tumora este absentă în momentul iradierii
- Tumora nou apărută este histologic diferită de tumora primară



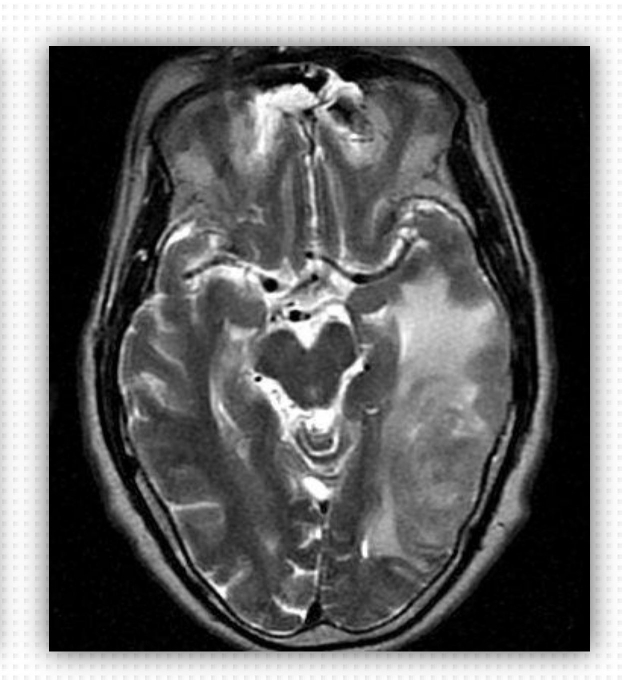
RMN CEREBRAL



T1



T1 + CONTRAST

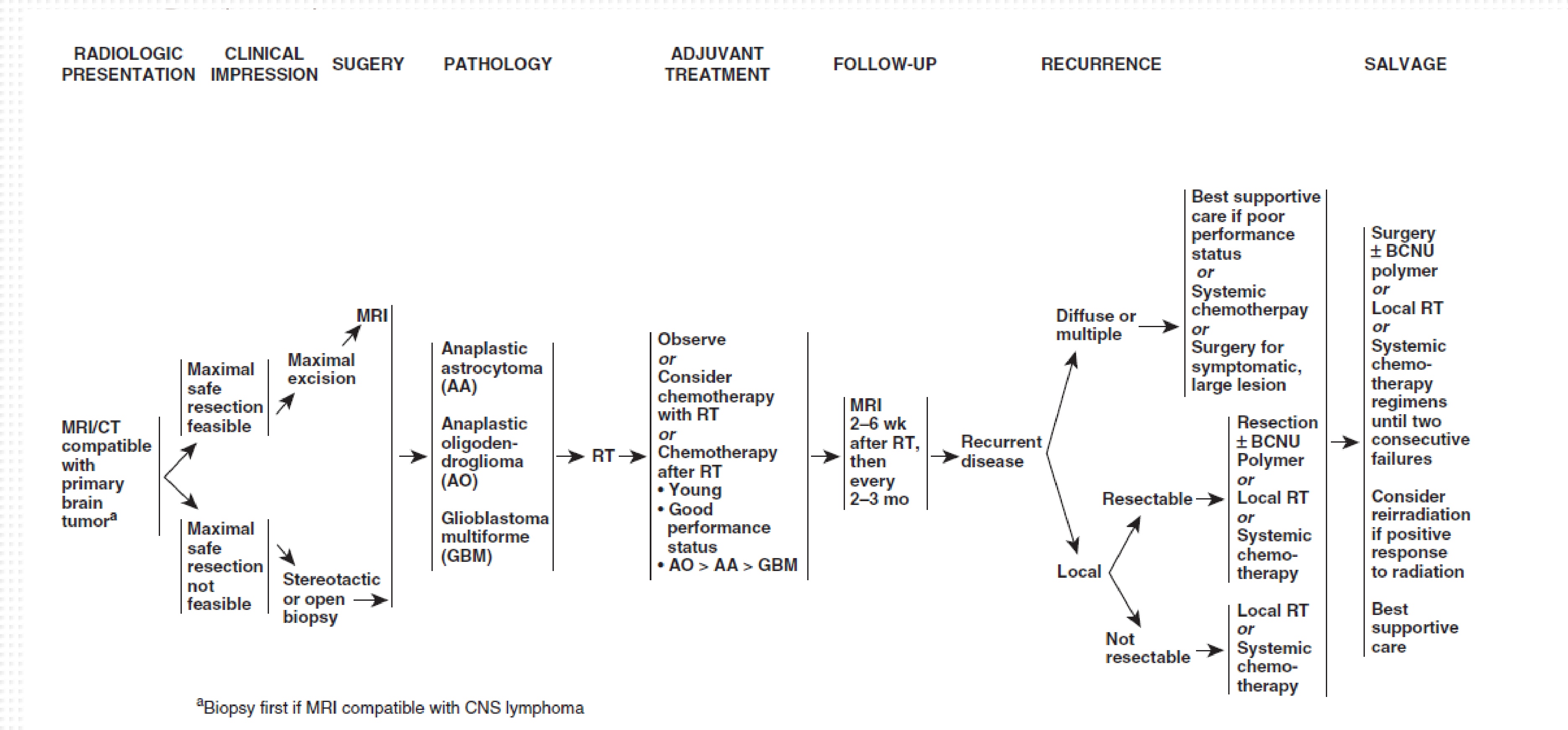


T2

METODE DE TRATAMENT

TRATAMENT MULTIMODAL

- Chirurgical
- Radioterapie
- Chimioterapie
- Combinat
- Biopsie stereotaxică



NNCN Guidelines , version 2000 for Treatment Anaplastic Astrocytomas

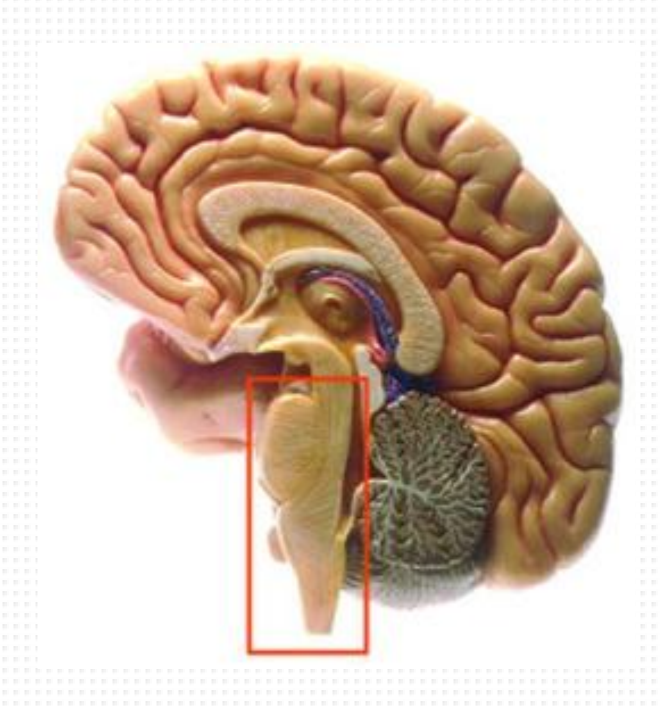
NNCN: National Comprehensive National Cancer

by Textbook of Neuro-Oncology

TRATAMENT CHIRURGICAL

Chirurgie + radioterapie = tratamentul standard

- La pacienții vârstnici beneficiul chirurgiei este modest (media supraviețuirii după biopsie + XRT este de 17 săptămâni versus 30 săptămâni după chirurgie + XRT)



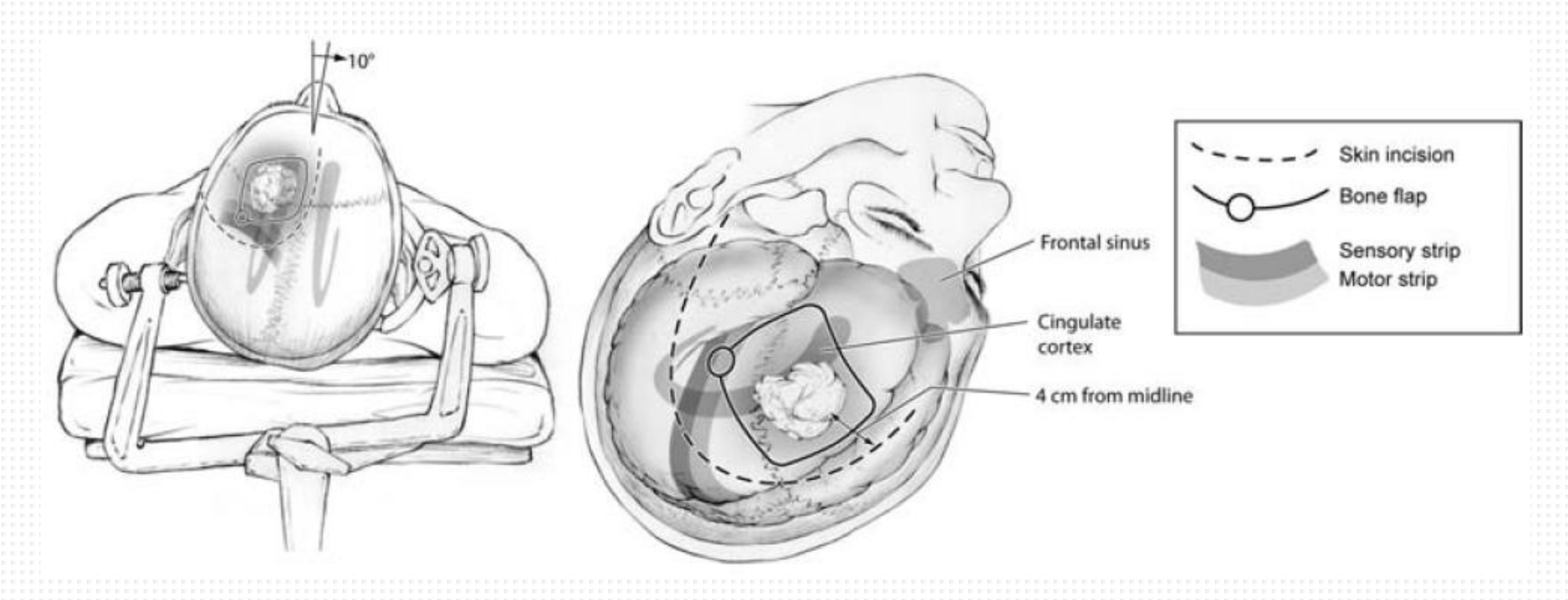
INDICAȚII ȘI OBIECTIVE PENTRU CHIRURGIE

- Stabileşte diagnosticul histopatologic
- Creşte supravieţuirea
- Ameliorează simptomatologia prin diminuarea efectului de masă şi PIC
- Reduce dependenţa de medicaţia steroidiană
- Reduce populaţia de celule cu potenţial malign
- Asigură posibilitatea efectuării implantelor biodegradabile (Gliadel)

PREGĂTIREA INTRAOPERATORIE

- Obiectivele neuroanesteziei:
  - Menținerea căilor aeriene patente
  - Scăderea presiunii intracraniene
  - Menținerea adecvată a presiunii de perfuzie cerebrală (≥ 70 mmHg) în scopul prevenirii ischemiei cerebrale
- Linie arterială şi venoasă
- Cateter Foley
- Antibioterapie profilactică (1g ceftriaxonă)
- Steroizi iv (4 mg Dexametazonă)
- Antiepileptice (Dilantin 15 mg/Kg)
- Manitol 1 g/Kg (pentru cazurile în care PIC↑)
- Labetolol (profilactic) pentru prevenirea postoperatorie a HTA şi sângerării intracraniene

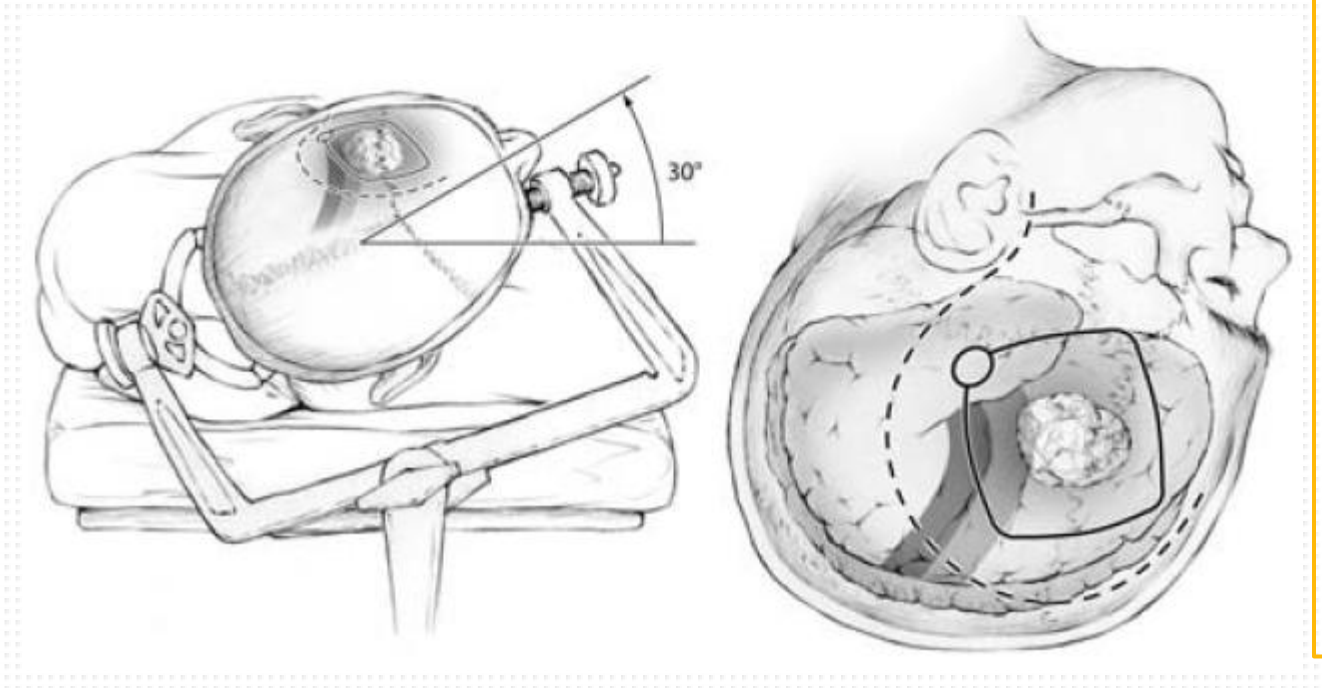
LOBUL FRONTAL



Poziția pacientului şi incizia scalpului la o tumoră frontală situată la cca 4 cm de linia mediană

Neurosurgery Suplement, July 2007, No.1

LOBUL FRONTAL

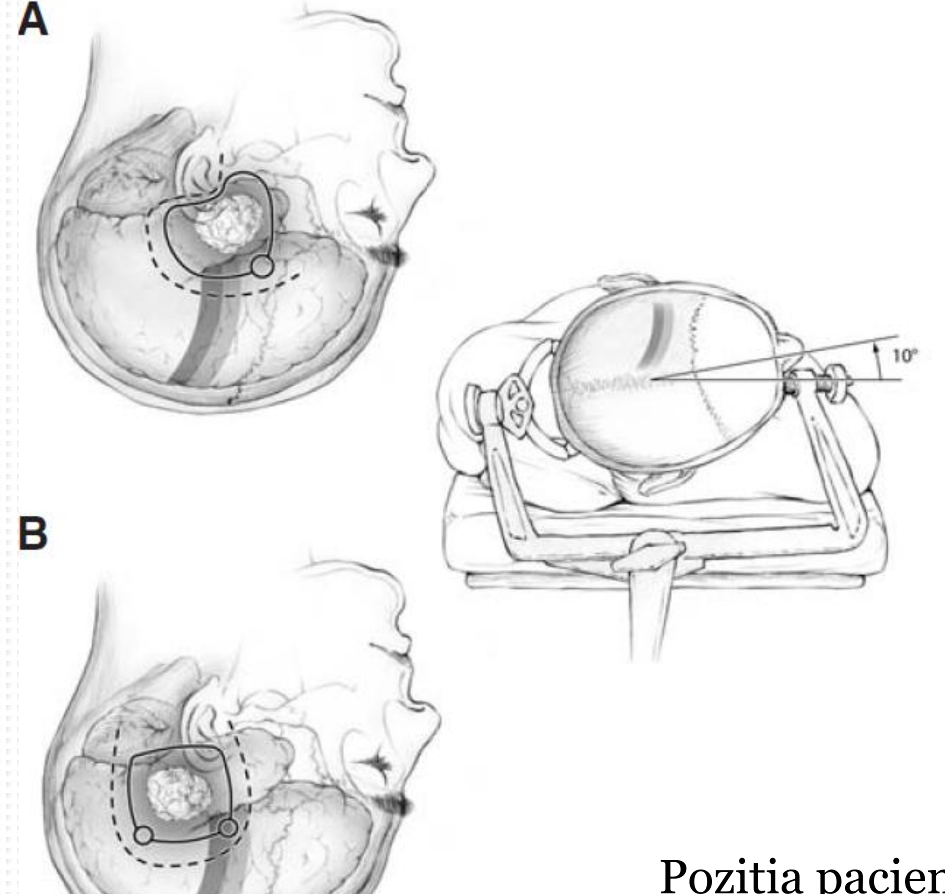


- Localizarea cea mai frecventă
- Rezecția de lob frontal este bine tolerată, dar aria Broca trebuie respectată
- Mapping cortical intraoperator pentru identificarea ariei motorii, în leziunile situate în partea posterioară

Poziția pacientului şi incizia scalpului la o tumora frontală
situată lateral de linia mediană

Neurosurgery Suplement, July 2007, No.1

LOBUL TEMPORAL

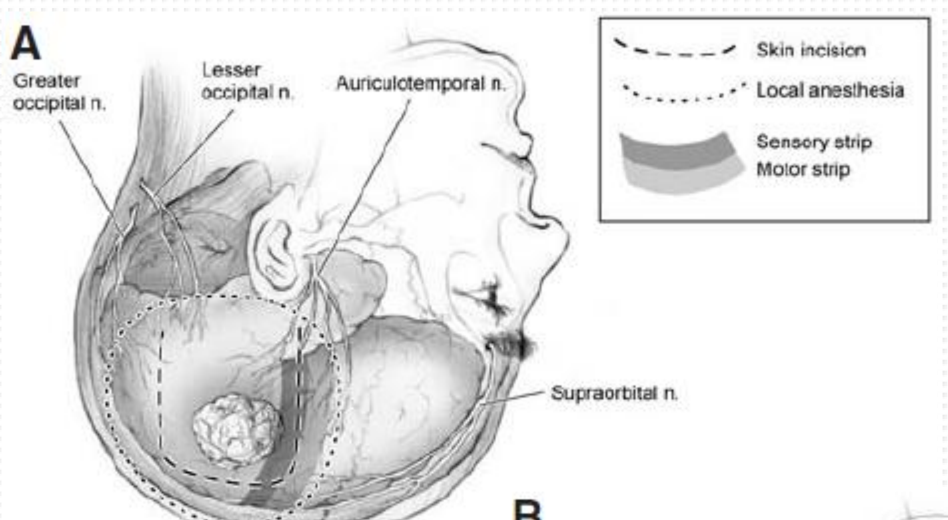


Neurosurgery Suplement, July 2007, No.1

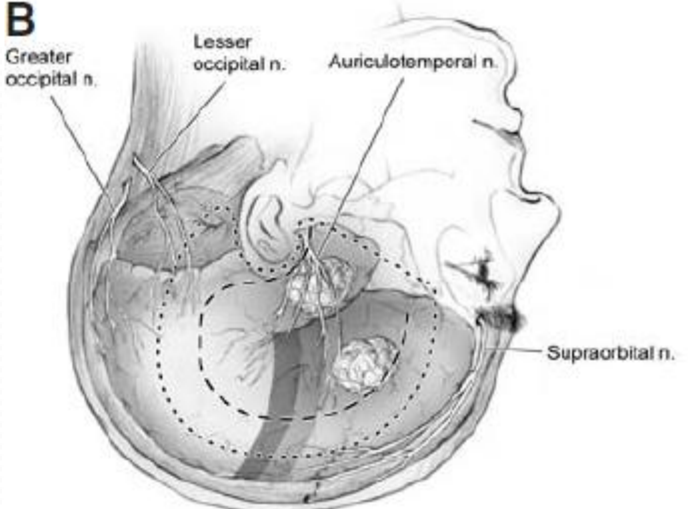
- Rezecția tumorii este sigură dacă se face:
  - ***Emisferul dominant până la 4 cm*** de polul temporal
  - ***Emisferul nedominant până la 6 cm*** de polul temporal
- Rezecție > 6cm este de obicei asociată cu defect de câmp vizual cadranul superior controlateral
- Rezecție >4 cm (emisferul dominant) necesită electrocorticografie intraoperatorie pentru identificarea ariei Wernicke

Poziția pacientului şi incizia scalpului pentru o tumoră temporală:
A – situată anterior
B – situată posterior

LOBUL PARIETAL



- Leziunile situate în lobul dominant determină ***sindromul Gerstmann***
- Chirurgia leziunii în emisferul nedominant este bine suportată
- Pentru siguranță se efectuează mapping cortical intraoperator

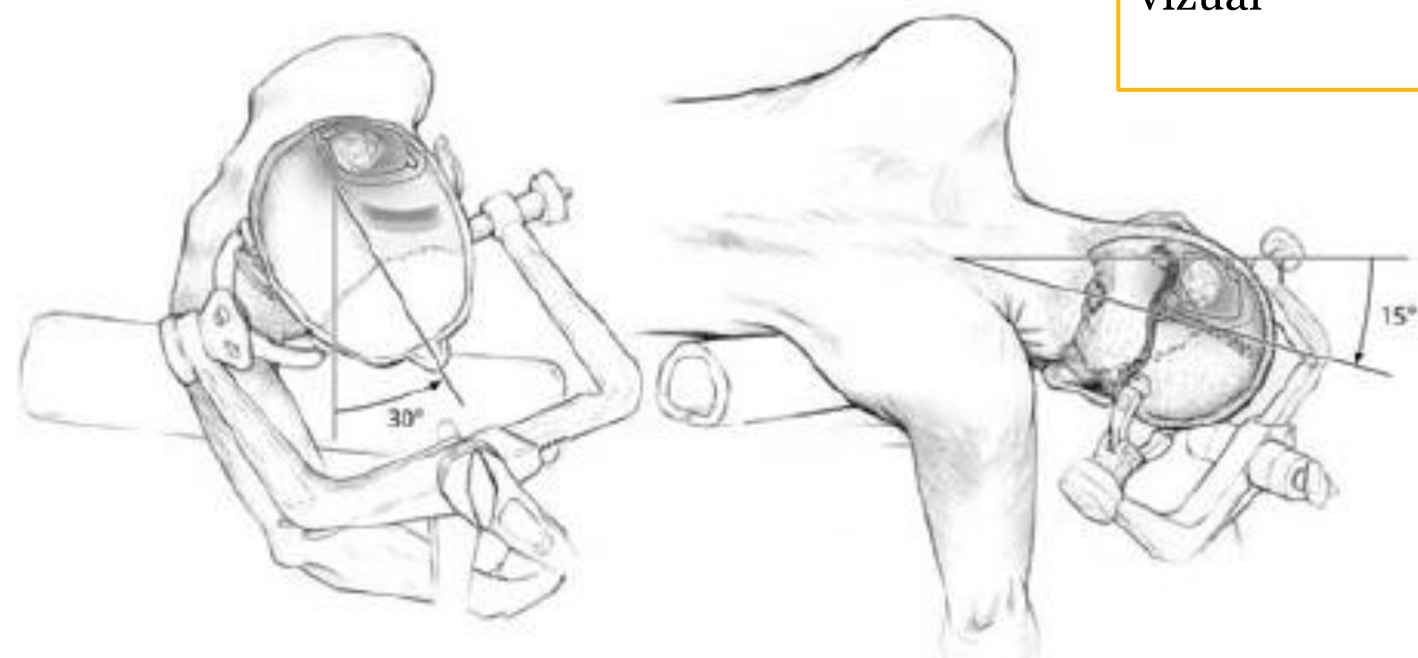


Poziția pacientului și incizia scalpului pentru:
A - tumoră parietală
B – tumoră fronto-temporo-insulară

Neurosurgery Suplement, July 2007, No.1

LOBUL OCCIPITAL

•Determină defecte de câmp vizual



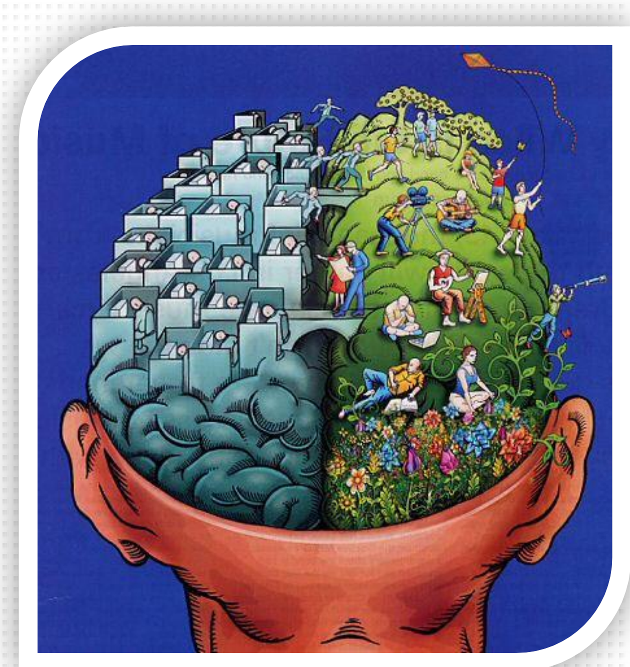
Poziția pacientului şi incizia scalpului pentru o tumoră occipitală

Neurosurgery Suplement, July 2007, No.1

CONTRAINDICAȚIILE RELATIVE ALE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL

- GBM extins
- Gliom “în fluture”
- Pacienți vârstnici
- Pacienți cu scor Karnofsky <70

RADIOTERAPIE



- 50-60 Gy doza uzuală
- Iradierea “whole brain” nu a determinat o creştere a supravieţuirii comparativ cu iradierea focală, iar complicaţiile sunt mai frecvente
- Brahiterapia nu a demonstrat beneficii mai importante

CHIMIOTERAPIA

- Beneficiu la 10% din pacienți
- Chimioterapice utilizate în glioamele maligne:
  - Temozolamidă (Temodal)
  - Carmustine (BCNU)
  - Cisplatinum (Platinol)
  - Erlotinib (Tarceva)





CARMUSTINE (BCNU)

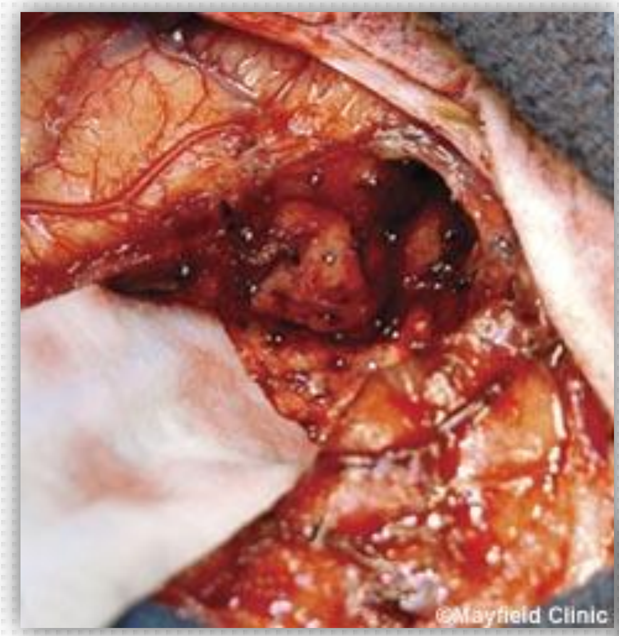


- Agent alkilant ce inhibă proliferarea celulară
- Administrare:
  - Intraarterial: 100 – 200 mg/m²
  - Intravenos: 200 mg/m²
- Administrarea intraarterială determină efecte adverse redutabile:
  - Leucoencefalopatie progresivă
  - Scăderea acuităţii vizuale prin afectarea retinei
- ***GLIADEL***
  - Chimioterapic implantabil
  - Aplicare după rezecţia tumorii
  - Complicaţii:
    - Edem cerebral
    - Creşte incidenţa crizelor epileptice în primele 5 zile

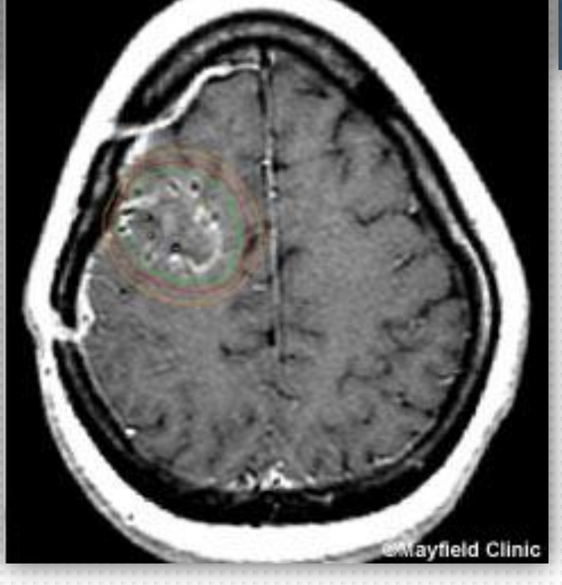
PROTOCOL

CHIRURGIE + RADIOTERAPIE (60 Gy) + BCNU 6 săptămâni 110 mg/ml

GLIADEL



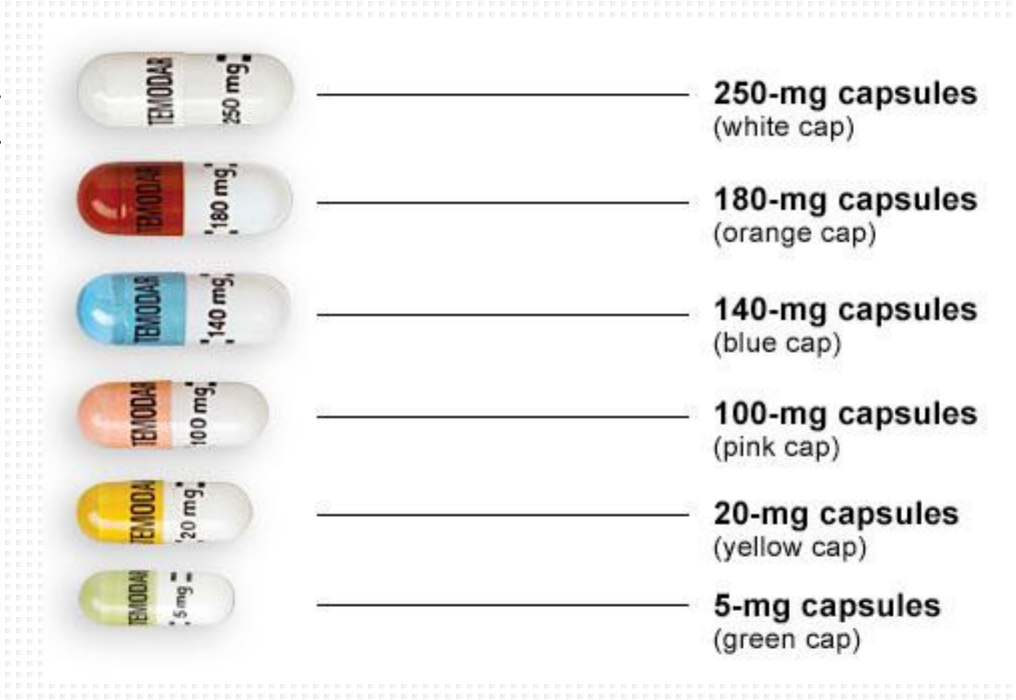




RMN cerebral după 2 săptămâni

TEMOZOLAMIDĂ (TEMODAL)

- Agent alkilant oral folosit pentru tratamentul AA şi GBM în combinație cu RXT
- Administrare:
  - 150 mg/m²/zi PO 5 zile
  - Se repetă la 28 zile
- Dozele se ajustează în funcție de nr. neutrofilelor şi trombocitelor



BIOPSIA STEREOTAXICĂ



- Indicații:
  - Tumori profunde, localizate în arii elocvente
  - Tumori de dimensiuni mici, fără efect de masă
  - Pacienți cu scor Karnofsky <70, care nu suportă anestezie generală
  - Precizare diagnostic

PROGNOSTIC

- Supravieţuirea după un tratament corect administrat este de: cca 2-3 ani pentru AA şi <1 an pentru GBM
- **Factori care afectează prognosticul:**
  - *Vârsta pacientului:*
    - Supravieţuirea la 18 luni este de:
      - 50% pentru pacienţii <40 ani
      - 20% pentru pacienţii 40-60 ani
      - 10% pentru pacienţii >60 ani
  - *Histologia:*
    - Supravieţuire de 36 luni pentru AA
    - Supravieţuire de 10 luni pentru GBM
  - *Scorul Karnofsky (KPS)*
    - GBM: 18 luni supravieţuire la 34% din pacienţii cu KPS>70, vs 13% pentru KPS<60
    - Supravieţuire 5 ani: 7,6% pentru KPS>70 vs 3,2% pentru KPS<70
- Localizarea frontală şi tumoră de dimensiuni reduse sunt factori de prognostic favorabil pentru AA

GLIOAMELE RECURENTE

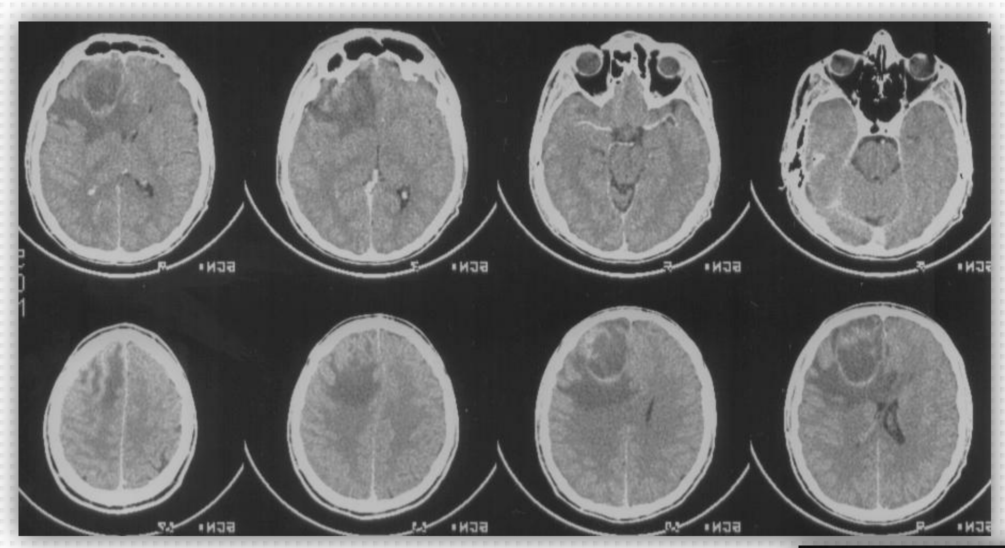
RECURENȚA

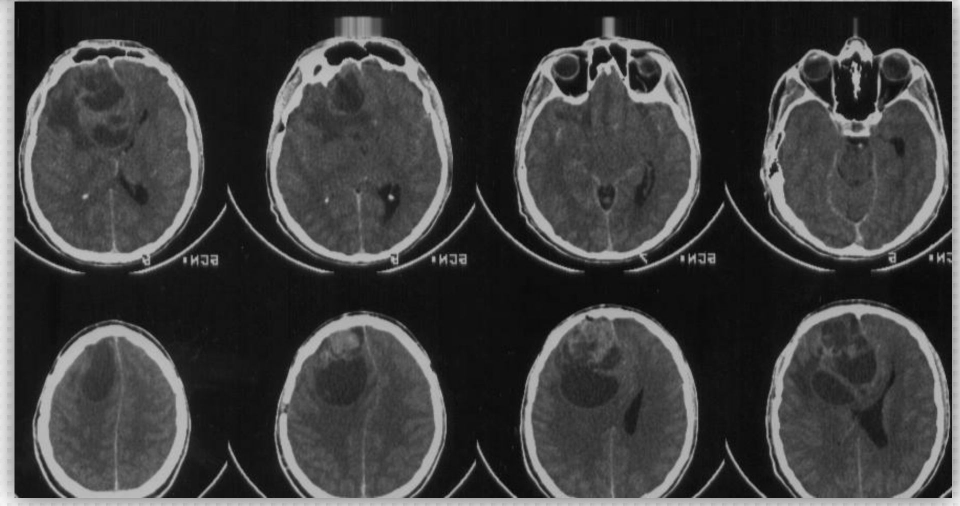
- Caracteristica principală a glioamelor este **recurentă,** în pofida tratamentului complex multimodal: chirurgical, radioterapic şi chimioterapic
- Timpul scurs până la recurență depinde în primul rând de diagnosticul histopatologic inițial şi în mai mică măsură de tratamentele efectuate
- Majoritatea recurențelor apar:
  - În proximitatea originii tumorii primare
  - Cu sau fără extensie
  - Pe marginea rezecției
  - Distal de leziunea primară

SCOPURILE CHIRURGIEI

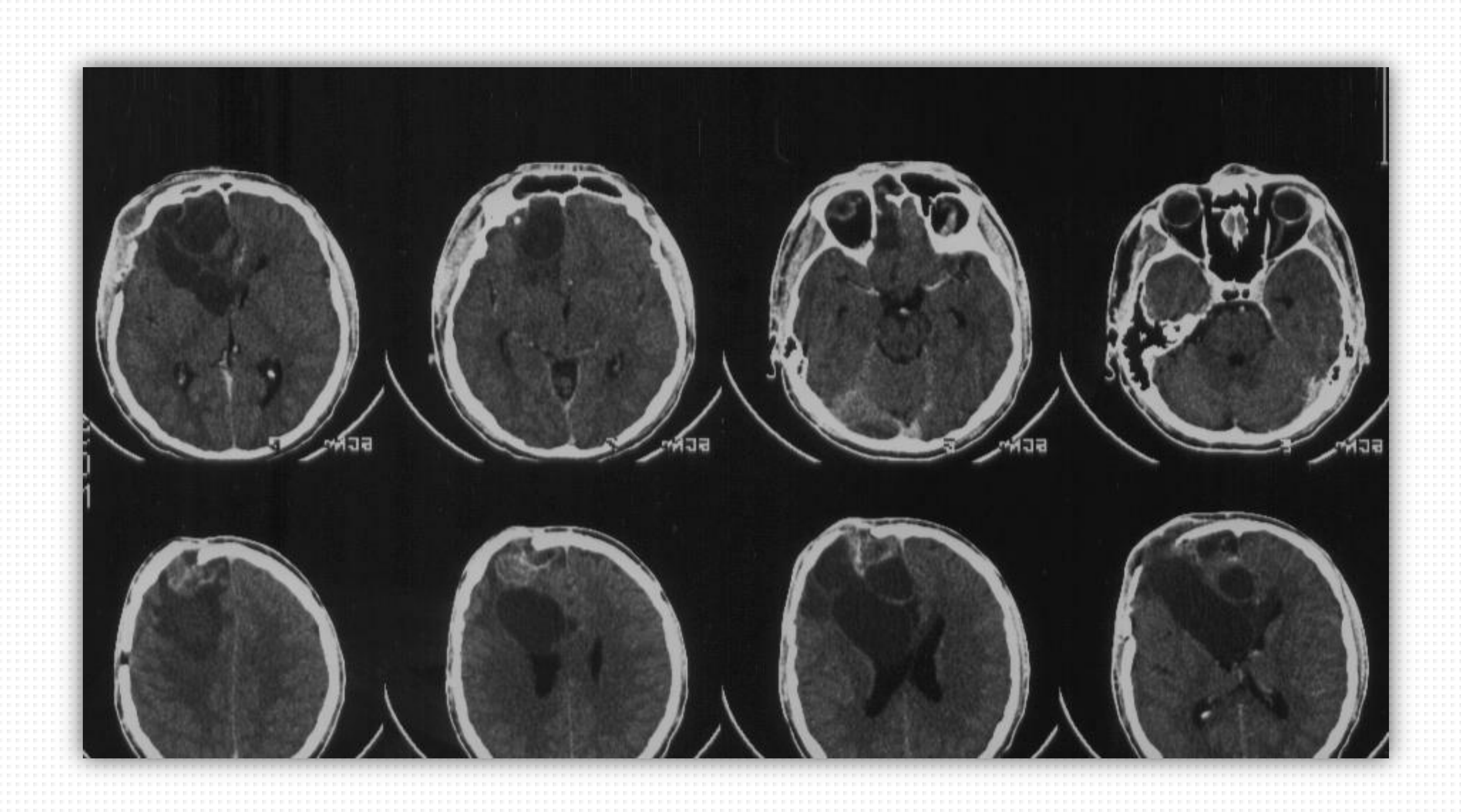
1) Obținerea unui diagnostic histologic
2) Ameliorarea simptomelor de creştere a presiunii intracraniene
3) Ameliorarea efectului de masă
4) Favorizarea condițiilor pentru terapia adjuvantă generală
5) Administrarea locală a terapiei adjuvante
6) Prelungirea vieții cu menținerea calității acesteia

GLIOBLASTOM FRONTAL DREPT OPERAT, IRADIAT, REOPERAT





RECIDIVAT, REOPERAT, DECEDAT LA 18 LUNI DE LA PRIMA INTERVENȚIE



FACTORI DE PROGNOSTIC

- Gradul de malignitate al tumorii recurente
- Intervalul de timp de la intervenția anterioară până la apariția recurenței
- Gradul de rezecție al tumorii la prima intervenție
- Localizarea şi extinderea leziunii intracerebrale
- Caracteristicile morfologice ale leziunii
- Vârsta pacientului şi scorul Karnofski

PROGNOSTICUL FAVORABIL

- Grad mic de anaplazie al tumorii
- Pacienții tineri
- Rezecția cvasitotală a leziunii la prima intervenție
- Interval de timp lung între recidive
- Recidivă localizată în arii neelocvente
- Condiția biologică bună dupa chimio şi radioterapie

REINTERVENȚIILE PRECOCE

- Ori de câte ori tumora recidivată poate fi rezecată fără morbiditate suplimentară
- Citoreducția chirurgicală facilitează terapia adjuvantă ulterioară
- Scorul Karnofski peste 60-70
- Recidivele chistice au indicație majoră de decompresiune cu evoluție mult mai bună față de cele infiltrative

CONSIDERAȚII INTRAOPERATORII

- Expunerea limitată şi directă a recidivei prin ariile de corticotomie, encefalomalacie sau glioză
- Protejarea creierului adiacent fragil după radioterapie
- Disecție gradată circumferențială prin aria gliotică care înconjoară leziunea

CONSIDERAȚII INTRAOPERATORII

- Restrângerea utilizării spatulelor
- Protejarea vaselor importante care trec prin sau în jurul tumorii
- Controlul atent al hemostazei prin tamponament, lavaj cu SF şi aplicare de surgicel
- Umplerea cavităților create cu SF
- Închiderea atentă în straturi anatomice a țesuturilor afectate deja de iradiere

COMPLICAȚII

- Creşterea numărului de infecții ale plăgilor operatorii
- Fistule LCR
- Vindecări defectuoase ale scalpului iradiat
- Complicații hemoragice şi ramolismente în patul tumoral

IRADIEREA GLIOAMELOR RECURENTE

- Majoritatea pacienților cu glioame iradiate după prima operație nu sunt candidați pentru o nouă iradiere

- Ei devin candidați pentru:
  - Brahiterapie
  - Radiochirurgie stereotaxica

    - Prelungirea supraviețuirii prin aceste metode este în medie de 9-10 luni, fiind mai lungă pentru glioamele de grad mic

MULȚUMESC PENTRU ATENȚIE!